

## 論文の内容要旨

### 主論文題名

Effects of propofol with hyperthermia in a rat model of endotoxemic shock

Acta Anaesthesiologica Scandinavica 第56巻第7号 861頁～871頁 平成24年8月掲載

研究分野 がん医科学専攻 機能再生学講座 機能回復学分野  
氏 名 武川治水  
(主任教員 山本 健教授)

エンドトキシン血症は敗血症を引き起こす。エンドトキシンは炎症性サイトカインを放出させ、二次性の炎症反応を次々にもたらす。低血圧と微小血管の閉塞により組織虚血をもたらす、多臓器不全へと至る。

41℃以上の高体温が、エンドトキシン血症での死亡率を低下させることが動物実験で示されているが、臨床例に41℃以上の高体温を維持することは難しい。また、プロポフォールはエンドトキシン血症での炎症反応抑制に有効なことが動物実験で示されている。

軽度高体温がエンドトキシン血症に有効であり、プロポフォールを組み合わせるとより効果的であると仮説を立てた。エンドトキシン血症ラットで、軽度高体温の効果と、それにプロポフォールを併用した場合の死亡率や炎症反応について検討した。

### 【方法】

体重 383±12 g の雄性SDラット 48 匹を使用した。

ペントバルビタール 30 mg/kg を腹腔内投与し、気管切開して人工呼吸管理とした。大腿動脈にカテーテルを留置し、観血的血圧モニターと採血路とした。パンクロニウム 0.02 mg/ml とペントバルビタール 0.5 mg/ml を含む乳酸リンゲル液を、大腿静脈に留置したカテーテルより 10 ml/kg/h で持続静注した。100%酸素で 30 回/分で従圧式換気した。30 分維持して安定化させ、基準の心拍数と収縮期血圧を記録した。直腸温を持続的に計測した。その後、lipopolysaccharide (LPS) 15 mg/kg を 2 分以上かけて静脈内投与してエンドトキシン血症モデルとし、ランダムに 4 群に群分けした。

正常体温群 (N 群) : エンドトキシン静注後、生理食塩水を持続投与し、直腸温を加温パッドで 36-38℃ に維持した。

高体温群 (H 群) : エンドトキシン静注後、生理食塩水を持続投与し、1 時間以内に直腸温を加温パッドで 39.5-40.5℃ に上昇させて維持した。

プロポフォール正常体温群 (PN 群) : エンドトキシン静注後、プロポフォールを 10 mg/kg/h で持続投与し、直腸温を加温パッドで 36-38℃ に維持した。

プロポフォール高体温群 (PH 群) : エンドトキシン静注後、プロポフォールを 10 mg/kg/h で持続投与し、1 時間以内に直腸温を加温パッドで 39.5-40.5℃ に上昇させて維持した。

一次アウトカムはエンドトキシン投与 8 時間後までの死亡率。二次アウトカムはエンドトキシン投与 8 時間後までの血行動態の変化、動脈血ガス分析値、血漿サイトカイン濃度である。

### 統計

検出力分析により、各群 12 匹が必要と考えられた。ベースラインでの比較は一元配置分散分析で行い、多重比較は Dunnett 法で行った。群間比較は繰り返しのある二元分散分析で行い、多重比較は Bonferroni 法で行った。死亡率は Kaplan-Meier 法と Mantel-Cox 法で行った。P 値は 0.05 未満を有意差とした。

### 【結果】

#### 死亡率

エンドトキシン静注後 8 時間での死亡率は 92% (N)、100% (H)、68% (PN)、50% (PH) であった。PH 群の死亡率は N や H 群と比べて有意に低かった。

#### 血行動態

収縮期血圧はすべての群で低下した。PH 群の収縮期血圧は他の群より有意に高かった。

#### 血漿サイトカイン濃度

TNF 濃度は全群で上昇した。静注 2 時間後の PN 群と PH 群の濃度は N 群と H 群より有意に低かった。IL6 濃度も全群で上昇した。PH 群の濃度は他の群より有意に低かった。IL10 濃度も全群で上昇した。PN 群と PH

群の濃度はNより有意に低かった。

#### 動脈血ガス分析値

PCO<sub>2</sub>とPO<sub>2</sub>は全群で有意差がなかった。動脈血pHはN群とH群で低下したが、他の群では低下しなかった。5時間後のPH群のpHはN群とH群より有意に高かった。BEは全群で低下した。H群のBEはN群と有意差がなかった。PH群のBEは他群より有意に低かった。

#### 【考察】

我々のエンドトキシン血症ラットモデルでは、軽度高体温単独では炎症反応を抑制する効果は示さなかったが、軽度高体温とプロポフォール治療の組み合わせで死亡率の低下と炎症反応抑制作用を認めた。これが今研究での最も重要な結果である。重要な疑問点が2つある。軽度高体温とプロポフォール治療の組み合わせの抗炎症効果の機序が不明であること、高体温下でのプロポフォール抗炎症効果に、用量反応関係が存在するのか不明であることである。

まとめとして、39.5℃から40.5℃の軽度高体温はエンドトキシン注入後の高い死亡率、低血圧、炎症性サイトカイン濃度の上昇を抑制しなかったが、軽度高体温とプロポフォール治療の組み合わせで死亡率が低下し、炎症反応が抑制された。プロポフォールは軽度高体温下の敗血症でも有用である可能性を示した。